

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНИ ЦЕНТРИ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4446 / 13.03.09
Одобрено	15/24.02.2009г.

KATTTTT

1. Име на лекарствения продукт

ZOFRAN 2 mg/ml solution for injection
ЗОФРАН 2 mg/ml инжекционен разтвор

2. Качествен и количествен състав

Всеки 1 ml от разтвора съдържа 2 mg ондансетрон (*ondansetron*), под формата на хидрохлорид дихидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор, практически свободен от видими частици.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Възрастни:

Zofran е показан за овладяване на гадене и повръщане, причинени от цитостатична химиотерапия и лъчетерапия. Zofran се прилага също за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане.

Педиатрична популация:

Овладяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия при деца на възраст ≥ 6 месеца.

Предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при деца на възраст ≥ 1 месец.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Приложение: интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.)

Освен Zofran инжекционен разтвор, съществуват още перорални лекарствени форми на Zofran. Това улеснява приложението и точното определяне на дозата.

Лечение на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия или лъчетерапия

Еметогенният потенциал на продуктите, използвани при лечение на тумори, зависи от различните дозировки и терапевтични комбинации. Изборът на дозов режим на *ondansetron* се прави въз основа на еметогенния потенциал на терапията.

- Възрастни

Еметогенна химиотерапия и лъчетерапия:

Препоръчаната доза е 8 mg *ondansetron*, приложена бавно интравенозно или интрамускулно, непосредствено преди започване на терапията.

За предотвратяване на продължително повръщане след първите 24 часа се препоръчва перорално лечение.

Силно еметогенна химиотерапия (напр. големи дози *cisplatin*):

Ondansetron в доза 8 mg може да бъде приложен като еднократна бавна интравенозна или интрамускулна инжекция, непосредствено преди химиотерапията. Дози над 8 и до 32 mg, може да се прилагат само чрез интравенозна инфузия, чрез



разреждане в 50 до 100 ml физиологичен или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6.), за не по-малко от 15 min.

Алтернативно, дозата от 8 mg Zofran може да се приложи чрез бавна интравенозна или интрамускулна инжекция, непосредствено преди химиотерапията, последвана от две интравенозни или интрамускулни инжекции по 8 mg, през 2 до 4 часови интервали или чрез непрекъснатата инфузия по 1 mg/h до 24 часа.

Ефикасността на ondansetron при силно еметогенна химиотерапия, може да бъде увеличена с еднократна интравенозна доза от 20 mg dexamethasone sodium phosphate, приложена преди химиотерапията.

За предотвратяване на продължително повръщане след първите 24 часа се препоръчва перорално лечение.

- **Педиатрична популация**

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия при деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

При гадене и повръщане, причинени от химиотерапия, дозата може да се изчисли на базата на телесната повърхност или теглото, както е представено по-долу. Дозирането на базата на теглото води до по-високи общи дневни дози в сравнение с дозирането на базата на телесната повърхност (вж. точки 4.4 и 5.1)

Няма данни от контролирани клинични проучвания за приложението на Zofran за предотвратяване на по-късно проявено или продължително гадене и повръщане, причинени от химиотерапия. Няма данни от контролирани клинични проучвания за приложението на Zofran при гадене и повръщане, причинени от лъчетерапия при деца.

Дозиране на базата на телесната повърхност:

Zofran трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията като еднократна интравенозна доза от 5 mg/m^2 . Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg. Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (вж. Таблица 1).

Общата дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Таблица 1. Дозиране при химиотерапия на базата на телесната повърхност – Деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

Телесна повърхност	Ден 1 ^(a,b)	Дни 2-6 ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	$5 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ 2 mg таблетка след 12 часа	2 mg таблетка на всеки 12 часа
$> 0,6 \text{ m}^2$	$5 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ 4 mg таблетка след 12 часа	4 mg таблетка на всеки 12 часа

^a Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

^b Общата дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Дозиране на базата на телесното тегло:

Дозирането на базата на теглото води до по-високи общи дневни дози в сравнение с дозирането на базата на телесната повърхност (вж. точки 4.4 и 5.1)

Zofran трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията като еднократна интравенозна доза от $0,15 \text{ mg/kg}$. Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg. Две последващи интравенозни дози могат да бъдат приложени на 4 часови интервали. Общата дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.



Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (вж. Таблица 2).

Таблица 2. Дозирание при химиотерапия на базата на телесното тегло – Деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

Тегло	Ден 1 ^(a,b)	Дни 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	До 3 дози от 0,15 mg/kg на 4-часови интервали	2 mg таблетка на всеки 12 часа
> 10 kg	До 3 дози от 0,15 mg/kg на 4-часови интервали	4 mg таблетка на всеки 12 часа

^a Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

^b Общата дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

- **Пациенти в напреднала възраст**

Zofran се понася добре от пациенти над 65 години и не е необходима промяна в дозировката, честотата или начина на приложение.

- **Пациенти с бъбречно увреждане**

Не е необходима промяна в дневната дозировка, честотата на прием или начина на приложение.

- **Пациенти с чернодробно увреждане**

Клирънсът на ondansetron е значително намален, а серумният полуживот е значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При тях общата дневна доза на ondansetron не трябва да надвишава 8 mg.

- **Бавни метаболитатори на sparteine/debrisoquine**

Елиминационният полуживот на ondansetron не се променя при тези пациенти. Редовният прием на продукта при тях няма да доведе до по-високи серумни концентрации, от тези за общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

Постоперативно гадене и повръщане

- **Възрастни**

За предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане се препоръчва приложение на еднократна доза от 4 mg ondansetron, бавно интравенозно или интрамускулно при въвеждане в анестезия.

За лечение на проявено следоперативно гадене и повръщане се препоръчва еднократна доза от 4 mg като интрамускулна или бавна интравенозна инжекция.

- **Педиатрична популация**

Постоперативно гадене и повръщане при деца на възраст ≥ 1 месец и юноши

За предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане при педиатрични пациенти, подложени на хирургично лечение под обща анестезия, ondansetron може да бъде приложен като еднократна бавна интравенозна инжекция (не по-малко от 30 секунди) в доза от 0,1 mg/kg до максимална доза от 4 mg, преди, по време или след въвеждане в анестезия.

Няма данни за употребата на Zofran за лечение на постоперативно гадене и повръщане при деца под 2 годишна възраст.

- **Пациенти в напреднала възраст**

Съществуват ограничени данни за ефекта от употреба на Zofran за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при тези пациенти. Въпреки това, при пациенти в напреднала възраст на химиотерапия, се установява



добра поносимост към Zofran.

- **Пациенти с бъбречно увреждане**

Не е необходима промяна в дневната дозировка, честотата на прием или начина на приложение.

- **Пациенти с чернодробно увреждане**

Клирънсът на продукта е значително намален, а серумният полуживот е значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При тях общата дневна доза на ondansetron не трябва да надвишава 8 mg.

- **Бавни метаболитатори на sparteine/debrisoquine**

Елиминационният полуживот на ondansetron не се променя при тези пациенти. Редовният прием на продукта при тях няма да доведе до по-високи серумни концентрации, от тези за общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Докладвани са реакции на свръхчувствителност при пациенти с показана свръхчувствителност към други селективни 5HT₃ рецепторни антагонисти.

Респираторни събития трябва да се лекуват симптоматично и лекарите трябва да им обръщат особено внимание, тъй като те могат да предшестват реакции на свръхчувствителност.

Много рядко и предимно при интравенозно приложение на Zofran са съобщавани преходни ЕКГ промени, включително удължаване на QT-интервала. По тази причина трябва да се внимава при пациенти с нарушения на сърдечния ритъм или проводимост, при пациенти, лекувани с антиаритмични лекарства или бета- адренергични блокери и при пациенти със значителни електролитни нарушения.

Ondansetron забавя пасажа в дебелото черво. Необходимо е повишено внимание при пациенти със субилеус по време на приложение на продукта.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти, приемащи ondansetron с хепатотоксични химиотерапевтични средства, трябва да се проследяват внимателно за увреждане на чернодробната функция.

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия:

При изчисляване на дозата на базата на mg/kg и при прилагане на три дози на 4-часови интервали, общата дневна доза ще е по-висока от прилагане на еднократна доза от 5 mg/m², последвано от перорална доза. Ефикасността на тези две различни схеми на дозиране не е сравнявана в клинични проучвания. Кръстосано сравнение в клинични проучвания показва подобна ефикасност за двете схеми (вж. точка 5.1).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за причинено от продукта индуциране или инхибиране на метаболизма на други лекарства, приемани едновременно с ondansetron. Данни от специфични по отношение на взаимодействията изпитвания показват, че няма фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на ondansetron с temazepam, furosemide, tramadol, propofol или алкохол.



Ondansetron се метаболизира с участието на няколко чернодробни цитохром Р-450 ензима: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. В резултат на многото ензимни пътища за елиминиране на ondansetron, инхибирането или намаляването на активността на един от ензимите (напр. CYP2D6 генетично обусловен дефицит) обикновено се компенсира от другите ензими и води до малка или незначителна промяна в общия клирънс или необходимата доза.

Phenytoin, carbamazepine и rifampicin

При пациенти, приемали мощни индуктори на CYP3A4 (напр. phenytoin, carbamazepine и rifampicin) клирънсът при перорално приложение на ondansetron се е повишил и серумните концентрации на ondansetron са се понижали.

Tramadol

Данни от проучвания, проведени с малък брой пациенти показват, че ondansetron може да намали аналгетичния ефект на tramadol.

Прилагането на Zofran с лекарства, удължаващи QT-интервала може да доведе до допълнително удължаване на QT-интервала. Едновременното прилагане на Zofran с кардиотоксични лекарства (напр. антрациклини) може да повиши риска от аритмии (вж. точка 4.4).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Не е установено дали приложението на ondansetron по време на бременност е безопасно.

От опитите при животни не се установява директен или индиректен токсичен ефект върху развитието на ембриона или на плода, гестационния период и пери- и постнаталното развитие. Все пак тъй като резултатите от опитите при животни не винаги могат да предскажат възможния отговор при човека, приложението на ondansetron по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене

Установено е, че ondansetron се отделя в млякото при бозайници. Затова се препоръчва пациентки, приемащи ondansetron да не кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При психомоторни изпитвания е установено, че ondansetron не повлиява изпълнението на определено действие и няма седативен ефект.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу, класифицирани по органи и системи и по честота.

Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $<1/1000$) и много редки ($<1/10\,000$), включително единични съобщения. Много честите, честите и нечестите нежелани лекарствени реакции обикновено се определят от данните от клинични изпитвания. Резултатите от групата, приемала плацебо, също са взети предвид. Редките и много редките нежелани лекарствени реакции в повечето случаи са определени от постмаркетинговите спонтанни съобщения.

При стандартно препоръчаните дози на ondansetron, в съответствие с показанията и лекарствената форма, са определени следните честоти на нежелани лекарствени реакции:



Нарушения на имунната система

Редки: Бързи реакции на свръхчувствителност, понякога тежки, включително анафилаксия.

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие.

Нечести: Наблюдавани са припадъци, двигателни нарушения (включително екстрапирамидни реакции като дистонични реакции, нистагъм и дискинезия без окончателни доказателства за трайни клинични последици).

Редки: Световъртеж по време на бързо интравенозно приложение.

Нарушения на очите

Редки: Преходни зрителни смущения (напр. замъглено виждане), предимно при интравенозно приложение.

Много редки: Преходна слепота, предимно при интравенозно приложение.

При болшинството от докладваните случаи слепотата отшумява за по-малко от 20 минути. Повечето от пациентите са били подложени на химиотерапия, включваща цисплатина. При някои от случаите е докладван кортикален произход на преходната слепота.

Сърдечни нарушения

Нечести: Аритмии, болка в гърдите, със или без понижаване на ST сегмента, брадикардия.

Съдови нарушения

Чести: Чувство на затопляне или зачервяване.

Нечести: Хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Не чести: Хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Констипация.

Хепато-билиарни нарушения

Не чести: Асимптоматично повишаване на стойностите, получени от чернодробните функционални тестове.*

*Тези резултати са наблюдавани обикновено при пациенти, подложени на химиотерапия с цисплатина.

Общи нарушения и от страна на мястото на приложение

Чести: Локални реакции на мястото на интравенозното инжектиране.

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ondansetron е ограничен. В повечето случаи симптоми при предозиране са подобни на тези, докладвани при пациенти, приемали продукт в рамките на препоръчаната доза (вж. точка 4.8.).

Лечение

Няма специфичен антидот за ondansetron. При случаи, за които се подозира



предозиране се препоръчва подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

Приложението на ипекакуана за лечение на предозиране с ondansetron не се препоръчва, тъй като е малко вероятно пациентите да се повлияят, поради антиеметичното действие на ondansetron.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: A04AA01

Механизъм на действие

Ondansetron е мощен, високоселективен 5-HT₃ рецепторен антагонист. Не е ясен неговия механизъм на действие при потискане на гаденето и повръщането.

Химиотерапевтичните лекарства и лъчетерапията може да доведат до освобождаване на 5HT в тънкото черво, като по този начин отключват рефлекс на повръщане чрез активиране на вагусните окончания с участието на 5HT₃ рецепторите. Ondansetron блокира отключването на този рефлекс.

Активирането на вагусните окончания може да причини освобождаване на 5HT в area postrema, локализирана на дъното на четвъртия вентрикул. Това може да доведе до рефлекс на повръщане по централен път. Ефектът на ondansetron при овладяване на гаденето и повръщането, предизвикани от цитостатици и лъчетерапия, се дължи вероятно на блокиране на 5-HT₃ рецепторите на неврони, локализирани както в периферната, така и в централната нервна система. Механизмите на развитие на постоперативно гадене и повръщане не са напълно известни, но може би са подобни на тези, причинени от цитостатична химиотерапия.

Фармакодинамични ефекти

Ondansetron не променя плазмените концентрации на пролактин.

Педиатрична популация

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия:

Ефикасността на ondansetron в контролирането на гадене и повръщане, причинени от ракова химиотерапия е оценена в двойно-сляпо рандомизирано изпитване при 415 пациенти на възраст от 1 до 18 години (S3AB3006). В дните на химиотерапията на пациентите е прилаган ondansetron 5 mg/m² i.v. + ondansetron 4 mg p.o. след 8-12 часа или ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + плацебо p.o. след 8-12 часа. След химиотерапията на двете групи е прилаган 4 mg ondansetron сироп два пъти дневно за 3 дни. Пълен контрол на повръщането в най-неблагоприятния ден от химиотерапията е постигнат при 49% (5 mg/m² i.v. + ondansetron 4 mg p.o.) и 41% (0,45 mg/kg i.v. + плацебо p.o.). След химиотерапията двете групи са приемали 4 mg ondansetron сироп два пъти дневно за 3 дни.

Двойно-сляпо рандомизирано плацебо-контролирано проучване (S3AB4003) при 438 пациенти на възраст от 1 до 17 години показва пълен контрол на повръщането в най-неблагоприятния ден от химиотерапията при 73% от пациентите, когато ondansetron е прилаган в доза от 5 mg/m² i.v. в комбинация с 2-4 mg dexamethasone p.o. и при 71% от пациентите, когато ondansetron е прилаган под формата на сироп в доза от 8 mg + 2-4 mg dexamethasone p.o. в дните на химиотерапията. След химиотерапията двете групи са приемали 4 mg ondansetron сироп два пъти дневно за 2 дни.

Ефикасността на ondansetron при 75 деца на възраст от 6 до 48 месеца е проучена в отворено, несравнително изпитване с едно рамо (S3A40320). Всички деца са приемали интравенозно три дози от 0,15 mg/kg ondansetron, прилаган 30 минути преди започването на химиотерапията и на 4-ия и 8-ия час след първата доза. Пълен контрол



на повръщането е постигнат при 56% от пациентите.

Друго отворено, несравнително изпитване с едно рамо (S3A239) проучва ефикасността на една интравенозна доза от 0,15 mg/kg ondansetron, последвана от две перорални дози ondansetron от 4 mg при деца на възраст < 12 години и 8 mg при деца на възраст ≥ 12 години (общ брой деца n=28). Пълен контрол на повръщането е постигнат при 42% от пациентите.

Постоперативно гадене и повръщане:

Ефикасността на еднократна доза ondansetron при предотвратяването на постоперативно гадене и повръщане е проучено в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване при 670 деца на възраст от 1 до 24 месеца (възраст след зачатие ≥ 44 седмици, тегло ≥ 3 kg). Включените пациенти са имали хирургично лечение под обща анестезия и са имали ASA статус ≤ III. В рамките на пет минути след въвеждането в анестезия е приложена еднократна доза ondansetron от 0,1 mg/kg. Процентът на пациентите, които са имали най-малко един еметичен епизод по време на 24-часов период за оценка (ITT), е бил по-голям за пациентите на плацебо в сравнение с тези, приемали ondansetron (28% спрямо 11%, p<0,0001).

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

В гастроинтестиналния тракт ondansetron се резорбира пасивно и изцяло след перорално приложение, като претърпява first pass метаболизъм. Върхови плазмени концентрации се достигат 1,5 часа след прием. При приложение на дози над 8 mg, се достигат по-високи стойности на плазмена концентрация на ondansetron, спрямо приетата доза. Пероралното приложение на по-високи дози, може да доведе до редуциран first pass метаболизъм на продукта.

Приемът на храна води до слабо повишаване в стойностите на бионаличността.

Приложението на антиациди не оказва влияние.

Еквивалентна системна експозиция се постига след i.m. и i.v. приложение на ondansetron.

Разпределение

Ondansetron се свързва в малка степен с плазмените протеини (70-76%).

Разпределението на ondansetron след перорално, интрамускулно или интравенозно приложение при възрастни е сходно. Равновесният обем на разпределение е приблизително 140 l.

Метаболизъм

Ondansetron се елиминира от системното кръвообращение основно през черния дроб с участието на няколко ензимни пътя. Липсата на ензима CYP2D6 (debrisoquine полиморфизъм) не повлиява фармакокинетиката на продукта. Фармакокинетичните свойства на продукта не се променят при редовен прием. Изследванията при здрави доброволци в напреднала възраст показват много слабо повишаване стойностите на орална бионаличност и плазмен полуживот на ondansetron. Тези данни нямат клинично значение.

Елиминиране

Ondansetron се елиминира от системното кръвообращение основно през черния дроб. По-малко от 5 % от резорбираната доза се екскретира непроменена с урината. Разпределението на ondansetron след перорално, интрамускулно или интравенозно приложение е сходно. Елиминационният полуживот е около 3 часа.



Специални групи пациенти

Полово обусловени различия

Установени са полого обусловени различия в разпределението на ondansetron. При жените се установява по-бърза и по-добра резорбция след перорален прием, забавен системен клирънс и по-малък обем на разпределение (спрямо телесното тегло), в сравнение с тези стойности при мъже.

Деца и юноши (на възраст от 1 месец до 17 години)

При педиатрични пациенти на възраст от 1 до 4 месеца ($n=19$), на които предстои хирургична операция, клирънсът след нормализиране на теглото е бил приблизително 30% по-нисък от този при пациентите на възраст от 5 до 24 месеца ($n=22$), но сравним с този при пациентите на възраст от 3 до 12 години. Елиминационният полуживот при пациентите на възраст от 1 до 4 месеца е бил средно 6,7 часа в сравнение с 2,9 часа за пациенти във възрастовите групи от 5 до 24 месеца и от 3 до 12 години. Разликите във фармакокинетичните параметри при пациентите на възраст от 1 до 4 месеца до известна степен могат да се обяснят с по-големия процент на общото водно съдържание в организма при новородени и кърмачета и по-големия обем на разпределение за водоразтворими лекарства като ondansetron.

При педиатрични пациенти на възраст от 3 до 12 години, на които предстои хирургично лечение под обща анестезия, абсолютните стойности на клирънс и обем на разпределение на ondansetron са били по-ниски в сравнение със стойностите при възрастни пациенти. Двата параметъра се увеличават линейно с теглото и при 12 годишна възраст стойностите достигат тези при млади хора. Когато стойностите на клирънса и обема на разпределение се нормализират с телесното тегло, стойностите на тези параметри са подобни на тези между пациентите от различните възрастови групи. Използването на дозиране спрямо телесното тегло компенсира промените, свързани с възрастта и е ефективно в нормализиране на системната експозиция при педиатрични пациенти.

Направен е популационен фармакокинетичен анализ при 74 педиатрични пациенти с карцином на възраст от 6 до 48 месеца и при 41 хирургично лекувани пациенти на възраст от 1 до 24 месеца след интравенозно приложение на ondansetron. Базирайки се на популационни фармакокинетични параметри при пациенти на възраст от 1 до 48 месеца, прилагане на доза за възрастни, базирана на теглото ($0,15 \text{ mg/kg}$ интравенозно на всеки 4 часа за 3 дози) би довело до системна експозиция (AUC), сравнима с тази, наблюдавана при педиатрични пациенти, подложени на хирургично лечение (на възраст от 5 до 24 месеца), педиатрични пациенти с карцином (на възраст от 3 до 12 години) при подобни дозировки, както е представено в Таблица 2. Тази експозиция (AUC) е в съответствие с връзката експозиция-ефикасност, описана по-рано при педиатрични пациенти с карцином, които са показали 50% до 90% ниво на отговор със стойност на AUC_{inf} в диапазон от 170 до 250 ng.h/ml .



Таблица 2. Фармакокинетика при педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до 18 години

Изпитване	Популация пациенти (i.v. доза)	Възраст	N	AUC (ng.h/ml)	CL (l/h/kg)	Vd _{ss} (l/kg)	T _{1/2} (h)
				Средно геометрично			Средно
S3A40319 ¹	Хирургично лечение (0,1 или 0,2 mg/kg)	1 до 4 месеца	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Хирургично лечение (0,1 или 0,2 mg/kg)	5 до 24 месеца	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Карцином/Хирургично лечение (0,15 mg/kg q4h/ 0,1 или 0,2 mg/kg)	1 до 48 месеца	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Хирургично лечение (2 mg или 4 mg)	3 до 12 години	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Карцином (0,15 mg/kg q4h)	4 до 18 години	21	247	0,599	1,9	2,8

1. Еднократна интравенозна (i.v.) доза ondansetron: 0,1 или 0,2 mg/kg
2. Популация PK пациенти: 64% пациенти с рак и 36% пациенти с хирургично лечение
3. Посочени са популационните изчисления, AUC се основава на доза от 0,15 mg/kg
4. Еднократна интравенозна (i.v.) доза ondansetron: 2 mg (3 до 7 години) или 4 mg (8 до 12 години)

Пациенти в напреднала възраст

Проучвания при здрави доброволци показват наличие на възрастово зависимо слабо удължаване на елиминационния полуживот и слабо увеличаване на бионаличността след перорален прием.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-60 ml/min), обемът на разпределение и системният клирънс на ondansetron след i.v. приложение са намалени. Това води до много слабо удължаване на елиминационния полуживот (5,4 часа), което няма клинично значение. При пациенти с тежко бъбречно увреждане на лечение с хемодиализа (изследвани между диализите), не се установяват промени във фармакокинетиката на ondansetron, приложен интравенозно.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, системният клирънс на ondansetron е силно намален с удължен елиминационен полуживот (15-32 часа) и бионаличност след перорален прием приблизително 100%, което се дължи на забавения прехепатален метаболизъм.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

След перорално и интравенозно приложение на високи дози ondansetron при плъхове и мишки са наблюдавани смущения от страна на централната нервна система под формата на поведенчески промени. Не е установена таргетна органна токсичност.

Хронична токсичност:

При плъхове и кучета са провеждани проучвания с перорално и интравенозно приложение на ondansetron. Поведенчески промени и тремор са наблюдавани при двата вида само при високи дози. При плъхове е наблюдавано временно покачване на ALT, но не е установена хепатотоксичност.



Генотоксичност:

При проведени разширени изпитвания за генотоксичност на ondansetron не са наблюдавани мутагенни или кластогенни ефекти.

Репродуктивна токсичност:

Извършени са изпитвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци с перорално и интравенозно приложение на ondansetron. Не са установени неблагоприятни ефекти върху фертилитета, ембриофеталното и постнаталното развитие. При плъхове и зайци ondansetron преминава през плацентата и се екскретира в млякото при плъхове.

Канцерогенност:

В проучвания с продължителност през целия живот на плъхове и мишки не е установена канцерогенност.

Допълнителни проучвания

Изследване с йонни канали от клонирана човешка тъкан от сърце показва потенциална възможност на ondansetron за повлияване на сърдечната реполаризация чрез блокиране на HERG калиеви канали. Клиничната значимост на това наблюдение не е изяснена.

6. Фармацевтични данни**6.1. Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Както всяко лекарство, ondansetron не трябва да се смесва в една спринцовка или система за инфузия с друго лекарство (вж. точка 6.6.).

Лекарството може да се смесва само със съвместими разтвори, както е препоръчано (вж. точка 6.6.).

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се пази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Zofran 2mg/ml се предлага в безцветни стъклени ампули Тип I от 2 ml (съдържащи ondansetron 4 mg/2 ml) или от 4 ml (съдържащи ondansetron 8 mg/4 ml).

Zofran 2mg/ml се предлага в картонени опаковки, съдържащи 1 ампула.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ампулите Zofran не съдържат консерванти и трябва да се използват ~~еднократно~~ и инжектирани или разтворени веднага след отваряне, като останалата част ~~от разтвора~~



трябва да се изхвърли.

Ампулите Zofran не трябва да се автоклавира.

Съвместимост с интравенозни разтвори:

Съгласно правилата на добрата фармацевтична практика, интравенозните разтвори трябва да се приготвят непосредствено преди инфузията. Въпреки това е установено, че инжекционен ondansetron без консерванти остава стабилен за 7 дни при стайна температура (под 25°C) под ултравиолетова светлина или в хладилник в следните разтвори за интравенозна инфузия:

NaCl i.v. Infusion BP 0,9 % w/v

Glucose i.v. Infusion BP 5 % w/v

Mannitol i.v. Infusion BP 10 % w/v

Ringers i.v. Infusion

KCl 0,3 % w/v и NaCl 0,9 % w/v i.v. Infusion BP

KCl 0,3 % w/v и Glucose 5 % w/v i.v. Infusion BP

Изследванията за съвместимост са проведени при използването на пликосе за инфузия и системи от поливинилхлорид. Приема се, че разтворът се запазва еднакво стабилен при използването на пликосе за инфузия от полиетилен или бутилки (банки) от стъкло тип 1.

Установено е, че в спринцовки от полипропилен, ondansetron, без консерванти се запазва стабилен при разтваряне в NaCl 0,9 % w/v или в dextrose 5 % w/v. Счита се, че ondansetron, без консерванти, разтворен в препоръчаните по-горе съвместими разтвори, ще запази стабилността си в полипропиленови спринцовки.

Забележка: Необходимо е спазване на условията на асептика при приготвяне на разтвори за продължително съхранение.

Съвместимост с други лекарства:

Ondansetron може да се прилага чрез интравенозна инфузия в доза 1 mg/h, като се използва плик за инфузия или перфузор. През Y-образната част на системата на ondansetron в концентрация от 16 до 160 µg/ml (8 mg/500 ml и 8 mg/50 ml), може да се прилагат следните лекарства:

- Cisplatin, в концентрации до 0,48 mg/ml (240 mg/500 ml), приложен за период от 1 до 8 часа.
- 5-fluorouracil, в концентрации до 0,8 mg/ml (2.4 g/3 l или 400 mg/500 ml), приложен в доза най-малко 20 ml/h (500ml/24 h). По-високи концентрации от продукта може да причинят преципитация на ondansetron. Инфузионният разтвор на 5-fluorouracil може да съдържа до 0,045 % w/v магнезиев хлорид. Това е продукт, който е съвместим.
- Carboplatin, в концентрации между 0,18 mg/ml и 9,9 mg/ml (т.е. между 90 mg/500 ml и 990 mg/100 ml), приложен за период от 10 минути до 1 час.
- Etoposide, в концентрации между 0.144 mg/ml и 0.25 mg/ml (т.е. между 72 mg/500 ml и 250 mg/l), приложен за период от 30 минути до 1 час.
- Ceftazidime, в дози между 250 mg и 2 g, разтворен по предписание от производителя в aqua pro injectionibus BP (т.е. между 2.5 ml за 250 mg и 10 ml за 2 g ceftazidime), приложен интравенозно за около 5 минути.
- Cyclophosphamide, в дози между 100 mg и 1 g разтворен, както е препоръчано от производителя в aqua pro injectionibus BP (5 ml/100 mg cyclophosphamide), приложен интравенозно за около 5 минути.
- Doxorubicin, в дози между 10 и 100 mg разтворен, както е препоръчано от производителя в aqua pro injectionibus BP (5 ml/10 mg doxorubicin), приложен интравенозно за около 5 минути.
- Dexamethasone натриев фосфат в доза 20 mg може да се приложи бавно.



интравенозно за 2 до 5 минути през Y-образната част на системата, при концентрация на ondansetron от 8 до 32 mg, разтворени в 50-100 ml съвместим разтвор, приложен за около 15 минути. Съвместимостта на dexamethasone натриев фосфат и ondansetron, е доказана при едновременно приложение на двата продукта в една система. В системата се определят концентрации на dexamethasone натриев фосфат от 32 µg до 2,5 mg/ml и от 8 µg до 1 mg/ml за ondansetron.

7. Притежател на разрешението за употреба

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
1408 София
България

8. Номер(а) на разрешението за употреба

№ 20011016

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешение: 16 октомври 1991 г.

Дата на последно подновяване: 24 ноември 2006 г.

10. Дата на актуализиране на текста

